



## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 39/395, 9/72	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/06862  (43) 国際公開日 1993年4月15日 (15.04.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01316 (22) 国際出願日 1992年10月9日 (09. 10. 92)  (30) 優先権データ 特願平3/263926 1991年10月11日 (11. 10. 91) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 山崎晶次郎 (YAMAZAKI, Shojiro) [JP/JP] 〒248 神奈川県鎌倉市津西2-2-24 B-2 Kanagawa, (JP) 曾根三郎 (SONE, Saburo) [JP/JP] 〒244 神奈川県横浜市戸塚区吉田町1120-3 Kanagawa, (JP) 梶田明美 (KAJITA, Akemi) [JP/JP] 〒251 神奈川県藤沢市大鋸936-16 Kanagawa, (JP) (74) 代理人 弁理士 川口義雄, 外 (KAWAGUCHI, Yoshio et al.) 〒160 東京都新宿区新宿1丁目1番14号 山田ビル Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.  添付公開書類 国際調査報告書

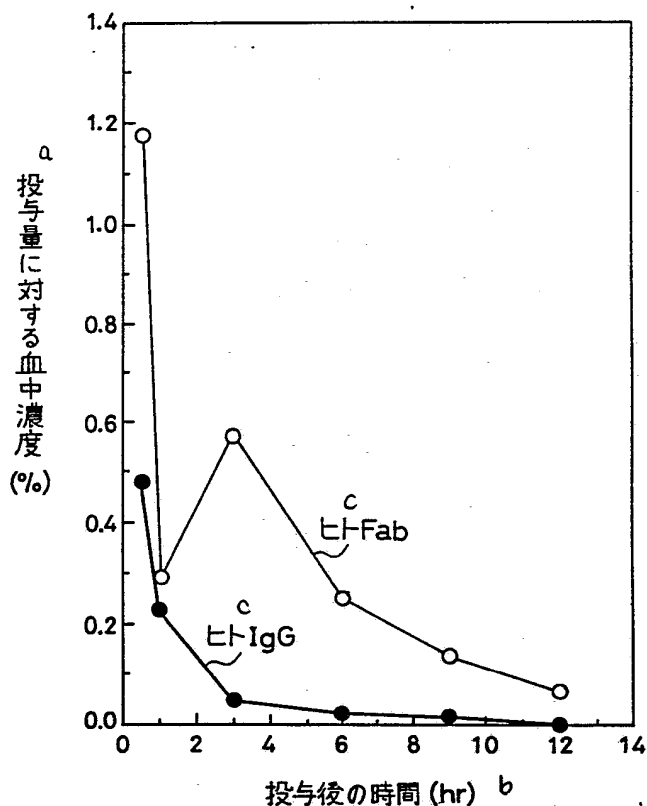
(54) Title : ANTIBODY COMPOSITION

(54) 発明の名称 抗体組成物

- a ... Blood level per dose (%)  
 b ... Time elapsed after administration (hr)  
 c ... human

## (57) Abstract

An antibody composition prepared by lyophilizing an antibody or a complex thereof and finely pulverizing the product of lyophilization and having an effective particle diameter of 0.5  $\mu\text{m}$  to less than 10  $\mu\text{m}$ . Since this composition has an excellent stability, it is suitable as a transpulmonary composition of an antibody or a complex thereof useful as a medicine.



(57) 要約

抗体またはその複合体を含む溶液を凍結乾燥させ、該凍結乾燥品を微粒子化して得られる有効粒子径が  $0.5 \mu\text{m}$  以上  $10 \mu\text{m}$  未満の抗体組成物を開示する。本発明の抗体組成物は安定性に優れているため、医薬として有用な抗体およびその複体の経肺投与用組成物として適している。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	NL	オランダ
AU	オーストラリア	GA	ガボン	NO	ノルウェー
BB	バルバドス	GB	イギリス	NZ	ニュージーランド
BE	ベルギー	GN	ギニア	PL	ポーランド
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	PT	ポルトガル
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	RO	ルーマニア
BJ	ベナン	IE	アイルランド	RU	ロシア連邦
BR	ブラジル	IT	イタリア	SD	スーダン
CA	カナダ	JP	日本	SE	スウェーデン
CF	中央アフリカ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SK	スロヴァキア共和国
CG	コンゴ	KR	大韓民国	SN	セネガル
CH	スイス	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソヴィエト連邦
CI	コート・ジボアール	LK	スリランカ	TD	チャード
CM	カメルーン	LU	ルクセンブルグ	TG	トーゴ
CS	チェコスロヴァキア	MC	モナコ	UA	ウクライナ
CZ	チェコ共和国	MG	マダガスカル	US	米国
DE	ドイツ	ML	マリ	VN	ヴェトナム
DK	デンマーク	MN	モンゴル		
FI	フィンランド	MR	モーリタニア		
ES	スペイン	MW	マラウイ		

## 明 細 書

## 抗 体 組 成 物

## 〔技術分野〕

本発明は医薬上、有用で新規な抗体治療薬、すなわち抗体またはその複合体、たとえば免疫毒素複合体等の組成物に関する。

## 〔背景技術〕

最近、抗体を医薬品として応用しようとする研究が盛んで、腫瘍領域、心臓・循環領域、免疫・アレルギー領域、感染症領域などで抗体治療薬の創薬研究が力強く押し進められている。例えば、癌特異性モノクローナル抗体を用いて癌を治療しようとする研究は最も盛んで、医薬品としての開発も間近かにせまった感もする。すでに臨床試験がなされているものもいくつかあり、血液造血器、肺、肝、消化器、卵巣、前立腺等、治療対象腫瘍部位も広範に渡っている。モノクローナル抗体による癌治療法としては、抗体単独投与で、抗体のもつFc領域に対するレセプターを持つマクロファージやリンパ球を腫瘍部位に集め、癌をたたくという機構、あるいはモノクローナル抗体に毒性物質、たとえば毒素蛋白質、放射性物質（RI）、抗癌剤な

どを結合させた免疫毒素複合体などで治療を行う毒性物質のターゲット療法などが知られている。

投与法に関してはモノクローナル抗体が蛋白質高分子であるがゆえにすべて注射剤で、しかもほとんどが静脈内投与用注射剤である。投与法の繁雑さ、また患者への負担などの問題からより簡便な投与法が求められ、その一つに経肺投与製剤があげられ、全身投与用剤形として患者に負担を掛けず、しかも在宅加療を可能にしている。一方、毒素蛋白質などを結合させた免疫毒素複合体では静脈内投与した場合肝臓や腎臓などの主要臓器へも循環し、これら臓器に重篤な傷害を与え兼ねないため、注射剤に変わる剤形が求められていた。その1つに肺癌をターゲットにした局所投与のための経肺投与製剤があり、有効に活用できることが期待される。しかし、これら経肺投与製剤は対象薬物が高分子であるがゆえに難しさもある。

経肺投与製剤のなかで、薬剤を水溶性の微粒子にして投与する方法は、いわゆるジェット・ネブライザーや超音波式ネブライザーと呼ばれ、また、固体状の微粒子粉末として投与する方法では定量噴霧装置が使われ、主に $\beta_2$ アドレナリン作動性拮抗剤やステロイド類あるいは抗生物質などの低分子化合物で実用化が進められてきた。

ポリペプチド類に対するエアロゾル製剤化の試みは比較的新しく、インシュリン固体エアロゾル製剤の例（Lee と Sciarra, J. Pharm., 65, 567, 1976）や組換え型  $\alpha_1$  - アンチトリプシンの固体エアロゾル製剤の例（Hubbard ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, 680, 1989）、またヒト白血球インターフェロン  $\alpha$  を水溶液としてジェット・ネブライザーで投与した例（Kin-nula ら、J. Interferon Res., 9, 419, 1989）、ヒト成長ホルモンを水溶液としてネブライザーで投与した例（特開昭 63 - 51868）などがある。これらの例ではいずれもポリペプチドの分子量は 5 万以下である。また、その粒子径は  $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ 、特に  $5 \mu\text{m}$  以下が好ましいとされ、経肺的にポリペプチド類を吸収させようとしており、また薬剤によっては局所投与剤形としての有益性についても検討されている。

エアロゾル製剤はその粒子径の設定で吸収部位が特定化されると考えられる。すなわち、小さい粒子ほど肺胞内まで到達することができ、逆に大きな粒子は鼻腔や口腔内で沈着するといわれている。具体的には肺胞内到達には粒子径が  $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$  の間になければならず（Porush ら、J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed., 49, 70, 1060）、 $5 \mu\text{m}$  以下が好ましい（Newman と Clarke, Thorax, 38, 881, 1983）とされている。

抗体の経肺投与法は、簡便な全身投与法として、また肺胞への局所投与法としても、現実の医薬上、求められている投与法である。しかし、ポリペプチド類のなかでも分子量15万のモノクローナル抗体のような高分子が経肺的に吸収されることは難しいと考えられるが、医療面では経肺的に吸収させること、あるいは局所投与剤形として肺に滞留させることは重要で、強く望まれていることである。しかも、生理的活性を保持した抗体の安定な製剤を得るには十分に技術が確立しているとは言い難い。

生理活性、たとえば、癌細胞への結合能、をもつモノクローナル抗体は、一般に溶液系では酸化や凝集、熱変性によって活性を失うことが多く、また、溶液状態で微粒子化（たとえばジェット・ネブライザーや超音波式ネブライザーで噴霧）することは噴霧時にさらにモノクローナル抗体分子に剪断力がかかることになるなど、溶液系ではその安定性や薬効の点で影響を受けやすく、問題が残る。この点では粉末製剤が可能であればその方が優れていると言える。また、液体状態、固体状態にかかわらず、安定化剤や安定条件の設定は薬効の高いモノクローナル抗体製剤を調製するのに不可欠である。

本発明は医薬への応用可能な抗体組成物を、経肺投与可能な

固体状の安定なエアロゾル製剤として得ることを目的とする。

[発明の開示]

上記目的は以下の本発明により達成される。すなわち、本発明は、抗体またはその複合体を凍結乾燥し、さらに微粒子化させた有効粒子径  $0.5\mu\text{m}$  以上  $10\mu\text{m}$  未満から成る抗体組成物に関するものである。

[図面の簡単な説明]

図 1 は実施例 1 で調製した M D I 製剤 a) 及び c) のウサギへの経肺投与後の血中濃度を経時的に示したものである。—○— は M D I 製剤 a) を投与したウサギ血中のヒト F a b の濃度を、また、—●— は M D I 製剤 c) を投与したウサギ血中のヒト I g G の濃度を示す。

図 2 は実施例 2 で調製した M D I 製剤 e) のウサギへの経肺投与後の血中濃度を経時的に示したものである。

[発明を実施するための最良の形態]

本発明の抗体とは、免疫グロブリンすなわち I g G、それらのフラグメントまたはそれらと機能的に同等なもの、あるいはそれらの遺伝子工学的変形体、たとえばアミノ酸配列不変領域を他種アミノ酸配列に置換えたキメラ型抗体であってもよい。抗体フラグメントの例は、従来の方法によって産生される

$F(ab')_2$ ,  $Fab'$ ,  $Fab$  および  $Fv$  である。また本発明に使用する抗体は、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体どちらを用いてもよく、その動物種は限定されない。

生理的活性、たとえば癌細胞への結合能、を保持した抗体、による応用として癌治療が挙げられる。抗体を用いた治療対象癌としては、全身投与方法の場合には特に限定されないが、肺局所投与の場合には肺癌に特異的な抗体に限られ、例えば、SF25 [Cancer Res., 48, 6573-6579 (1988)]、XF8, AF20 [Hepatology, 9, 625-634 (1989)]、SWA11 [Br. J. Cancer, 59, 174-178 (1989)]、SM1 [Cancer Res., 44, 265 (1984)]、TFS-4 [Cancer Res., 47, 826 (1987)] などが挙げられる。これら抗体を用いた癌治療の方法としては、1つは抗体単独投与により、抗体のもつFc領域に対するレセプターを持つマクロファージやリンパ球を腫瘍部位に集め、癌をたたくという免疫療法がある。また、抗体に毒性物質、たとえば毒素蛋白質、放射性物質(RI)、抗癌剤、などを結合させた複合体で治療を行う毒性物質のターゲット療法もある。この抗体と毒素物質との複合体では、用いられる毒素物質が毒素蛋白質の場合、リシン、アブリンなどの植物毒素(タイプII)のA鎖、ルフィン、モモルディン、PAP-Sなどの植物毒素



(タイプ I)、シュード・モナス毒素、ジフテリア毒素などの細菌性蛋白質毒素の活性成分等が挙げられ、これらは蛋白質合成を不可逆的に停止させることにより細胞に対し強力な毒性を現す。この他毒素蛋白質としては細胞内に取り込まれ、細胞に致死的な傷害を与えることができるヒト由来の酵素、例えば、ヒト RNase など望ましい。この毒素蛋白質と抗体との結合で得られ免疫毒素複合体の製造には架橋剤〔蛋白質・核酸・酵素、別冊 No. 31, 335-343 (1987)〕が用いられる。

本発明では、抗体の安定化には、ラクトース、マルトース、ソルビトース、トレハロース、キシロースなどの糖、あるいはマンニトール、ソルビトール、キシリトースなどの糖アルコール、のうち少なくとも1種類を加えると良い。また、ヒト血清アルブミンなどの蛋白質の添加も抗体の安定化に良い。糖または糖アルコールの添加量は、抗体とヒト血清アルブミンの合計重量に対し、好ましくは0.01~200%の範囲で加え得るが、より好ましくは1~50%である。

凍結乾燥品の微粒子化はジェット・ミリング装置(たとえば“Micronizer Mill”)、ボール・ミリング装置などで行われる。粒子径は経肺投与用としては全粒子の50%以上、好ましくは75%以上が0.5~5  $\mu$ mである。このときの粒子径分布

は、通常の粒子分布分析計（たとえば堀場製作所製 C A P A 7 0 0 型、カリフォルニア・メジャーメント社製 Q C M カスケードインパクター P C 2 型など）により測定することができる。

微粒子化された凍結乾燥品は、粒子の分散性向上のために界面活性剤を添加することが好ましいが、本発明で用いる界面活性剤は、ソルビタントリオレート（S p a n 8 5）、オレインアルコール、大豆レシチンあるいは硬化ヒマシ油誘導体（H C O 6 0）のうち少なくとも1種であり、抗体とヒト血清アルブミンの合計重量に対し、0.001～5 % の範囲で加え得るが、好ましくは0.05～2 % である。

この他、本来生体に存在する浸透圧維持に必要な鉱物イオン、たとえばカルシウムイオン、マグネシウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、クロルイオン、リン酸イオンなどは適宜含まれる。また、生体に対する刺激性を抑えるために、肺胞由来のサーファクタントも必要に応じて添加することができる。

このようにして調製された該抗体組成物は、そのまま、あるいは圧縮空気、圧縮炭酸ガスなどを噴霧ガスとして、またあるいは適当なプロペラント中に分散して、口腔内または鼻腔内を

經由して肺内に吸入させる。使用可能なプロペラントとしては、クロルフルオロカーボン（フロン 11, 12, 114 など）、水素を含有したクロルフルオロカーボン（フロン 123, 124, 141b）、塩素を含まないフルオロカーボン（フロン 125, 134a）などが挙げられる。

#### [実施例]

次に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例 1

ヒト免疫グロブリン I g G（P A E S E L 社製）の凍結乾燥粉末、あるいはヒト免疫グロブリン F a b（CAPPEL社製）0.75 mg/ml、ヒト血清アルブミン 15.0 mg/ml、ソルビトール 2.0 mg/ml、リン酸緩衝液 0.375 mg/ml、塩化ナトリウム 1.5 mg/mlを含む溶液 20 mlを凍結乾燥した粉末を用意した。これら凍結乾燥した固体粉末を集め、500 ml容積をもつSturtevantジェット・ミリング装置で微粒子粉末を得た。この粉末を粒子分布分析計 C A P A 7 0 0 型（堀場製作所製）で分析したところ、I g G 微粒子の粉末平均粒径が  $5.20 \pm 1.86 \mu\text{m}$  で、 $5.45 \mu\text{m}$  以下の粒子は 55.0% であった。一方、F a b 微粒子粉末の平均粒径が  $1.95 \pm 1.05 \mu\text{m}$  で、 $4.00 \mu\text{m}$  以下の粒子は 97.9% 存在した。

次にこれら粒子 50 ~ 100 mg を 10 ml ガラスバイアルに入れ、窒素中でオレイルアルコールまたはソルビタントリオレート (Span 85) を 0.25% になるように加え、さらに定量噴霧バルブを装着した後、ガラスバイアル内にフロン 12 を注入し、全量を 10 ml となるようにした。こうして調製した M D I (Metered Dose Inhaler) 製剤は以下の 4 種 (a)、b)、c)、d)) で、その組成を表 1 に示した。

表 1

ヒト免疫グロブリン I g G 及びヒト免疫グロブリン F a b' の M D I 製剤

組 成 並 び に 噴 霧 量				
[M D I 製剤]	[組成物]	[組 成] (w/v %)	[重量] (g)	[噴霧量] ( $\mu$ g / 回)
a) Fab (oleyl alcohol)	F a b 粉末*	0.5	0.050	9.55
	oleyl alcohol	0.25	0.025	
	C F C 12	99.25	13.27	
b) Fab (SPAN 85)	F a b 粉末*	1.0	0.10	19.1
	SPAN 85	0.25	0.025	
	C F C 12	98.75	13.20	
c) IgG (oleyl alcohol)	I g G	1.0	0.10	500
	oleyl alcohol	0.25	0.025	
	C F C 12	98.25	13.20	
d) IgG (SPAN 85)	I g G	1.0	0.10	500
	SPAN 85	0.25	0.025	
	C F C 12	98.25	13.20	

\* F a b 粉末 100mg 当たり以下の量の組成物を含む。

F a b 粉末 : 3.82mg

H S A : 76.4mg

Phosphate : 1.91mg

N a C l : 7.6mg

D-Sorbitol : 10.2mg

この定量噴霧装置で、ヒト免疫グロブリン F a b または I g G を表 1 に示した噴霧量でウサギ (N Z W 種、雄、体重 3.0 ~ 3.5 kg) に 1 群 3 匹として経肺的に投与した。なお投与に際しては、蛇腹の形をしたスパーサー内に M D I 製剤を 5 回強制噴霧した後、アダプターを取付け 1 分間自然吸入によりウサギ肺内に投与した。この操作を上記 c)、d)、a)、b) の M D I 製剤でのおおの 2, 4, 6 及び 6 回繰り返し、最終的な予想投与量はおおの 5 mg, 10 mg, 287  $\mu$ g、及び 573  $\mu$ g となった。

M D I 製剤投与後、0.5, 1, 3, 6, 9, 及び 12 時間後に耳介静脈より血液を採取し、さらに血清を分離してヒト免疫グロブリン I g G または F a b の血中濃度測定に用いた。またその測定は E I A 法により行った。まず、イムノプレート (N U N C 製) に 100  $\mu$ l、10  $\mu$ g / ml の P B S ( - ) 溶液でヒツジ抗ヒト F ( a b ' ) <sub>2</sub> 抗体 (C A P P E L 社製) を 4 °C で一晚コーティングした。250  $\mu$ l の P B S ( - ) で洗浄した後、1 % B S A / P B S ( - ) により 4 °C、一晚ブロッキングを行った。250  $\mu$ l の洗浄液 (0.05 % Tween 20 / P B S ( - ) ) で 3 回洗浄した後、ヒト免疫グロブリン I g G 標準品 (Z Y M E D 社製)、ヒト免疫グロブリン F a b 標準品 (C A P P E L 社製) 及び

試料を添加し室温で1時間反応させた。250 $\mu$ lの洗浄液で3回洗浄した後、100 $\mu$ lの西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)標準ヤギ抗ヒトIgG(H+L)鎖抗体(ZYME社製)(12,000倍希釈)を室温で1時間反応させた。その後、再び洗浄し、HRP基質を加え発色させ、反応停止後イムノリーダーにて490nmの吸収を測定した。

その結果、ヒト免疫グロブリンIgG及びFabともにSPAN 85に比べ oleyl alcoholを用いた製剤の方が高い吸収効率を示した。そこで oleyl alcoholを用いた製剤(a)及びc)による経肺投与後の血中濃度の推移を調べたところ、図1に示したような結果が得られた。投与後30分でa)及びc)製剤ともに血中濃度が最大値を示し、a)では投与量の1.18%が、c)では0.48%が確認できた。また、IgGに比べ、Fabの方が高い血中濃度を示した。

## 実施例 2

免疫毒素複合体として、ヒト免疫グロブリンIgG(PAETH SEL社製)とアブリンA鎖とを架橋剤SPDP(N-Succinimidyl 3-(2-pyridyldithio) propionate)を用いてIgG-アブリンA鎖複合体を調製した。なお、本複合体の精製はブルー Sepharose, ゲル濾過精製カラム2段にて行った。IgG-ア

ブリン A 鎖複合体 0.7mg/ml、ヒト血清アルブミン 15.0mg/ml、ソルビトール 2.0mg/ml、リン酸緩衝液 0.75mg/ml、塩化ナトリウム 1.5mg/ml を含む溶液 20 ml を凍結乾燥した粉末を作製した。

この乾燥粉末を 500ml 容積の Sturtevant ジェット・ミリング装置で微粉末にした。この粉末を粒子分布分析計 C A P A 700 型（堀場製作所製）で分析したところ、平均粒径が  $4.65 \pm 1.58 \mu\text{m}$  で、 $5.00 \mu\text{m}$  以下の粒子は 63.6% であった。この微粒子 100mg を 10 ml ガラスバイアルに入れ、窒素中でオレイルアルコールを 0.25% になるように加え、さらに定量噴霧バルブに装着した後、ガラスバイアル内にフロン 12 を注入し、全量を 10 ml となるようにして M D I 製剤 e) を得た。この定量噴霧装置で本複合体を 500mg/回の噴霧量でウサギ（N Z W 種、雄、体重 3.0~3.5 kg）に 1 群 3 匹として経肺投与した。なお投与に際しては、蛇腹の形をしたスパーサー内に M D I 製剤を 5 回強制噴霧した後、アダプターを取付け 1 分間自然吸入によりウサギ肺内に投与した。この操作を 2 回繰り返し、最終的な予想投与量は 5 mg となった。

M D I 製剤投与後、0.5, 1, 3, 6, 9, 及び 12 時間後に耳介静脈より血液を採取し、さらに血清を分離して本複合体



の血中濃度測定に用いた。またその測定はヒト免疫グロブリンの E I A 法により行った。

経肺投与後の血中濃度の推移を調べたところ、図 2 に示したような結果が得られた。投与後 3 0 分で血中濃度が最大値を示し、投与量の 0.42% が確認できた。

#### [産業上の利用可能性]

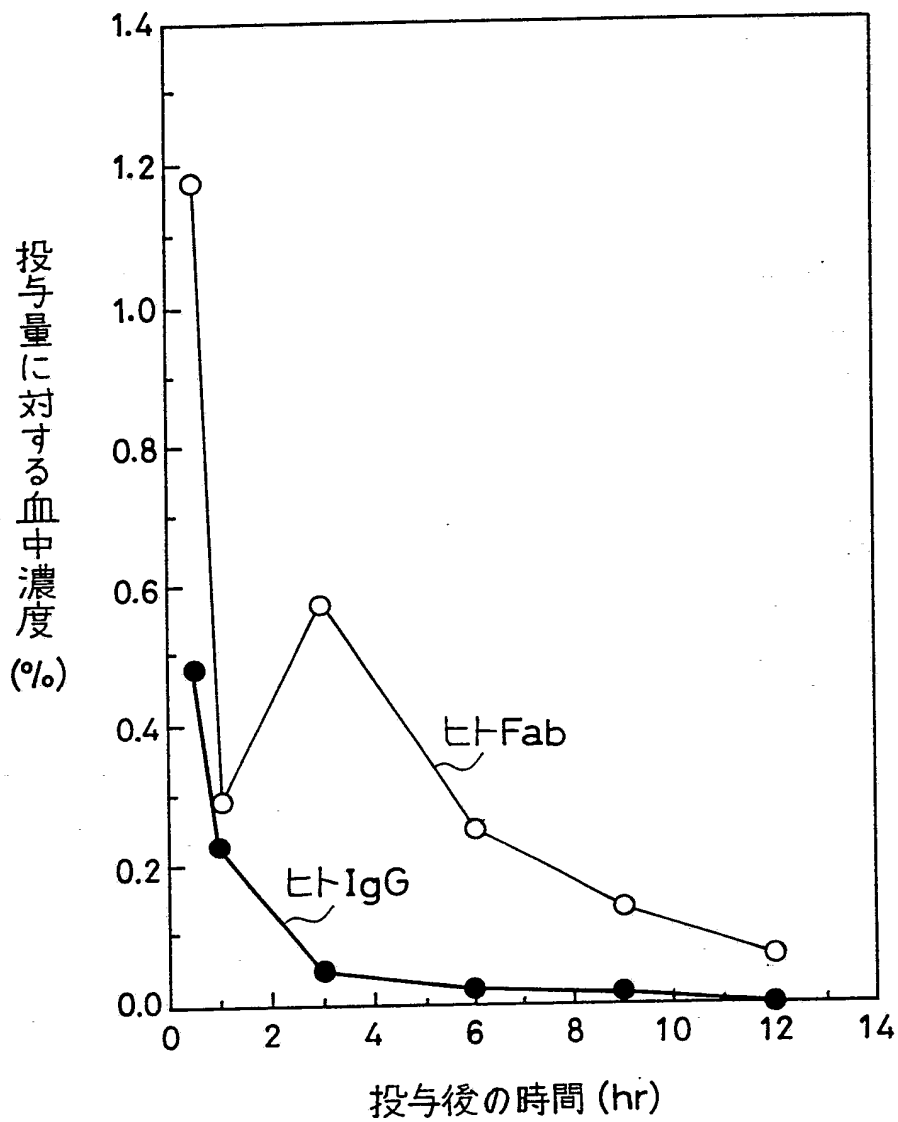
本発明の抗体組成物は固体状の安定な組成物であるため、医薬として有用な抗体およびその複合体の経肺投与用組成物として適している。

## 請 求 の 範 囲

1. 抗体またはその複合体を含む溶液を凍結乾燥せしめ、該凍結乾燥品を微粒子化してなる有効粒子径が  $0.5\mu\text{m}$  以上  $10\mu\text{m}$  未満の抗体組成物。
2. 経肺投与用組成物としての請求の範囲第1項記載の抗体組成物。

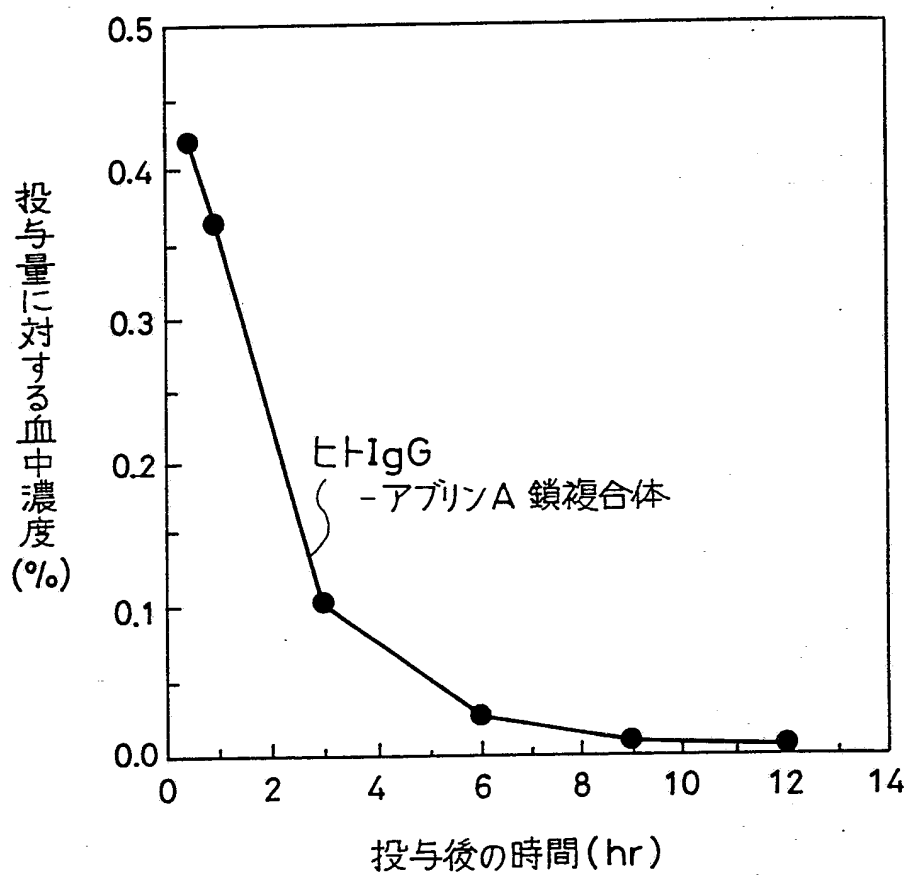
1/2

図 1



2/2

図 2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/JP92/01316

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup> According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="margin-top: 10px;">Int. Cl<sup>5</sup>    A61K39/395, A61K9/72</div>														
<b>II. FIELDS SEARCHED</b> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Minimum Documentation Searched <sup>7</sup></div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <th style="width: 25%;">Classification System</th> <th style="width: 75%;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="height: 40px; vertical-align: top; padding: 5px;">IPC</td> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">A61K39/395, A61K9/72</td> </tr> </table> <div style="margin-top: 10px; font-size: small;">           Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup> </div>			Classification System	Classification Symbols	IPC	A61K39/395, A61K9/72								
Classification System	Classification Symbols													
IPC	A61K39/395, A61K9/72													
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>9</sup> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <th style="width: 10%;">Category <sup>*</sup></th> <th style="width: 60%;">Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup></th> <th style="width: 30%;">Relevant to Claim No. <sup>13</sup></th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">JP, A, 54-84025 (The Green Cross Corp.), July 4, 1979 (04. 07. 79), (Family: none)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">JP, A, 56-53622 (Machida Pharmaceutical Co., Ltd.), May 13, 1981 (13. 05. 81), (Family: none)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed., 49, 70, 1960, Porush</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-2</td> </tr> </table>			Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>	Y	JP, A, 54-84025 (The Green Cross Corp.), July 4, 1979 (04. 07. 79), (Family: none)	1-2	Y	JP, A, 56-53622 (Machida Pharmaceutical Co., Ltd.), May 13, 1981 (13. 05. 81), (Family: none)	1-2	Y	J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed., 49, 70, 1960, Porush	1-2
Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>												
Y	JP, A, 54-84025 (The Green Cross Corp.), July 4, 1979 (04. 07. 79), (Family: none)	1-2												
Y	JP, A, 56-53622 (Machida Pharmaceutical Co., Ltd.), May 13, 1981 (13. 05. 81), (Family: none)	1-2												
Y	J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed., 49, 70, 1960, Porush	1-2												
<div style="font-size: x-small; margin-top: 5px;"> <sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup>            "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance            "E" earlier document but published on or after the international filing date            "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)            "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means            "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed         </div>		<div style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">           "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention            "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step            "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art            "&amp;" document member of the same patent family         </div>												
<b>IV. CERTIFICATION</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Date of the Actual Completion of the International Search  <div style="margin-top: 10px;">November 26, 1992 (26. 11. 92)</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Date of Mailing of this International Search Report  <div style="margin-top: 10px;">January 7, 1993 (07. 01. 93)</div> </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">           International Searching Authority  <div style="margin-top: 10px;">Japanese Patent Office</div> </td> <td style="padding: 5px;">           Signature of Authorized Officer         </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search <div style="margin-top: 10px;">November 26, 1992 (26. 11. 92)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="margin-top: 10px;">January 7, 1993 (07. 01. 93)</div>	International Searching Authority <div style="margin-top: 10px;">Japanese Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer								
Date of the Actual Completion of the International Search <div style="margin-top: 10px;">November 26, 1992 (26. 11. 92)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="margin-top: 10px;">January 7, 1993 (07. 01. 93)</div>													
International Searching Authority <div style="margin-top: 10px;">Japanese Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer													

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 92 / 0 1 3 1 6

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>5</sup> A 6 1 K 3 9 / 3 9 5, A 6 1 K 9 / 7 2		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	A 6 1 K 3 9 / 3 9 5, A 6 1 K 9 / 7 2	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
Y	JP, A, 54-84025 (株式会社 ミドリ十字), 4. 7月. 1979 (04. 07. 79), (ファミリーなし)	1-2
Y	JP, A, 56-53622 (持田製薬株式会社), 13. 5月. 1981 (13. 05. 81), (ファミリーなし)	1-2
Y	J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed., 49, 70, 1960, Porusha	1-2
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日 26. 11. 92	国際調査報告の発送日 07.01.93	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 穴 吹 智 子 ®	4 C 8 4 1 3